

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2002-068993

(43)Date of publication of application : 08.03.2002

(51)Int.Cl. A61K 35/78
A23G 3/00
A23L 1/30
A23L 2/52
A23L 2/38
A61K 7/00
A61P 17/02
A61P 17/16

(21)Application number : 2000-260835 (71)Applicant : MARUZEN PHARMACEUT CO
LTD

(22)Date of filing : 30.08.2000 (72)Inventor : KISO AKINORI

**(54) EPIDERMAL KERATINIZING CELL PROPAGATION-ACCELERATING AGENT,
BEAUTIFYING FOOD AND SKIN COSMETIC**

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a new epidermal keratinizing cell-propagating agent, beautifying food or a skin cosmetic, capable of accelerating metabolism of the epidermal layer of skin and having a high safety.

SOLUTION: This epidermal keratinizing cell propagation-accelerating agent is obtained by extracting an embryo in the seeds of Nelumbo nucifera Gaerin belonging to the genus Nelumbo of Nymphaeae with water or various organic solvents e.g. a lower aliphatic alcohol such as methanol, ethanol, a polar solvent such as acetone, 1,3-butylene glycol, a moderately polar solvent such as chloroform, ethyl acetate, or further a mixture of water with them. Also, by using the epidermal keratinizing cell propagation-accelerating agent, the beautifying food such as a candy, refreshing beverage, tablet and the skin cosmetic such as a cream, lotion, pack can be obtained.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's

decision of rejection]

[Date of requesting appeal against
examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開2002-68993

(P2002-68993A)

(43)公開日 平成14年3月8日(2002.3.8)

(51)Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テ-マ-ト*(参考)
A 6 1 K 35/78		A 6 1 K 35/78	C 4 B 0 1 4
A 2 3 G 3/00	1 0 1	A 2 3 G 3/00	1 0 1 4 B 0 1 7
A 2 3 L 1/30		A 2 3 L 1/30	B 4 B 0 1 8
2/52		2/38	C 4 C 0 8 3
2/38		A 6 1 K 7/00	K 4 C 0 8 8
審査請求 未請求 請求項の数3、OL (全 8 頁) 最終頁に続く			

(21)出願番号 特願2000-260835(P2000-260835)

(22)出願日 平成12年8月30日(2000.8.30)

(71)出願人 591082421

丸善製薬株式会社

広島県尾道市向東町14703番地の10

(72)発明者 木曾 昭典

広島県尾道市向東町14703番地の10：丸善
製薬株式会社内

(74)代理人 100104307

弁理士 志村 尚司

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 表皮角化細胞増殖促進剤及び美容用食品並びに皮膚化粧料

(57)【要約】

【目的】 皮膚の表皮層の新陳代謝を促す安全性の高い新規な表皮角化細胞増殖剤及び美容用食品並びに皮膚化粧料を提供する。

【構成】 すいれん科ハス属のハス(Nelumbo nucifera Gaertn.)の種子中にある胚(胚芽)を、水や各種の有機溶媒、例えばメタノール、エタノール等の低級脂肪族アルコール、アセトン、1,3-ブチレングリコール等の極性溶媒のほかクロロホルム、酢酸エチル等の中間極性溶媒またはこれらの混合物、さらには水とこれらの有機溶媒との混合抽出溶媒を用いて抽出し、本発明に係る表皮角化細胞増殖促進剤を得る。また、この表皮角化細胞増殖促進剤を用いて、キャンディや清涼飲料水、錠剤などの美容用食品並びにクリーム、乳液、ローション、パックなどの皮膚化粧料を得る。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 ハス胚芽抽出物を含有することを特徴とする表皮角化細胞増殖促進剤。

【請求項2】 請求項1記載の表皮角化細胞増殖促進剤を含有することを特徴とする美容用食品。

【請求項3】 請求項1記載の表皮角化細胞増殖促進剤を含有することを特徴とする皮膚化粧料。

【発明の詳細な説明】**【0001】**

【発明の属する技術分野】本発明は表皮角化細胞増殖促進剤及び美容用食品並びに皮膚化粧料に関する。具体的には、特にヒトの表皮の大部分を構成する細胞である表皮角化細胞を活性化させる表皮角化細胞増殖促進剤及び当該表皮角化細胞増殖促進剤を利用した美容用食品並びに皮膚化粧料に関する。

【0002】

【従来の技術】表皮は、最下層である基底層から始めて、有棘層、顆粒層、角質層へと連なる4層構造からなるが、各層に存在する大部分の細胞は、基底層から分化した角化細胞である。通常、角化細胞は基底層で生まれ、徐々に上層に分化しながら移動して角質細胞となって角質層を構成し、最終的に垢として角質層から脱落していく。

【0003】角質層は皮膚の最外殻に存在しており、絶えずターンオーバーを繰り返して一定の厚さと水分量を保持して、外界からの刺激に対するバリアー的な役割を果たしている。皮膚ではこのバリアー機能を持たせるため、角化細胞が基底層で生まれてから垢となって剥がれ落ちるまでのサイクル（角化）を通常4週間の周期で繰り返し、表皮の新陳代謝を行っている。しかしながら、この角質層も加齢によって新陳代謝機能が衰え、こじわ、くすみ、色素沈着、肌荒れ等の皮膚トラブルを発生することになる。

【0004】従来、切り傷の治療、火傷等のひび割れ、あかぎれ、ただれなどの創傷治癒促進あるいはこじわ、くすみ、色素沈着、肌荒れ等の皮膚老化防止、細胞賦活などを目的として、皮膚化粧料中にヒアルロン酸、アラントイン及びその誘導体、牛血球除去蛋白質、シコンエキス、人参エキス、プラセンタエキス等、さまざまな角化細胞増殖促進剤が配合されている。

【0005】しかしながら、症状によっては上記の薬効成分を含む皮膚外用剤では十分な効果を得ることができないため、より顕著な表皮角化細胞増殖作用を有する作用剤が望まれていた。

【0006】また、近年いわゆる機能性食品の有用性が指摘されるようになってきているが、角質層の機能を高めるものは知られていない。肌の状態は健康状態と関わりが深く、また人の健康は食生活によるところが大きい。そこで、食品によって皮膚角質層の機能を内側から高めて健康な肌に導くものは極めて望ましい。したがって、人

体に安全な角質層の機能を高める機能性食品やこれを実現させる角質層機能促進物質が望まれていた。

【0007】

【発明が解決しようとする課題】そこで、本発明者らは、鋭意研究を重ねた結果、古来より食されあるいは漢方薬として使用されており、その安全性が確立されているハスの実の一部であるハス胚芽を用いて抽出されたハス胚芽抽出物が、表皮角化細胞増殖作用を有することを見だし本発明を完成するに至った。

【0008】

【課題を解決するための手段】本発明に係る表皮角化細胞増殖促進剤は、ハス胚芽抽出物を含有することを特徴としている。なお、本発明にいう表皮角化細胞増殖促進剤とは、上記したように表皮角化細胞の増殖、すなわち基底層における角化細胞の分裂を促進する作用を有するものであって、下記の試験法にて作用を確認することができる物質を意味する。

【0009】本発明においては、すいれん科ハス属のハス (*Nelumbo nucifera* Gaertn.) の種子中にある胚（胚芽）が用いられる。胚芽は、通常緑色で棒状をしており、採取した種子から取り出し、生のままあるいは直ちに乾燥したものが好適に用いられる。

【0010】ハス胚芽抽出物は、この胚芽を水や各種の有機溶媒、例えばメタノール、エタノール等の低級脂肪族アルコール、アセトン、1, 3-ブチレングリコール等の極性溶媒のほかクロロホルム、酢酸エチル等の中間極性溶媒またはこれらの混合物、さらには水とこれらの有機溶媒との混合抽出溶媒を用いて抽出することにより得られるものである。

【0011】抽出に際してはハス種子より得られた胚芽をそのまま用いることもできるが、抽出効率を高めるため、予め粉碎して用いるのが好ましい。また、ヘキサンなどの非水系溶媒（非極性溶媒）を用いて予め脱脂処理しておく、不純物含量が少なくなり、より効果の高い抽出物が得られる。

【0012】抽出は、室温ないし加熱下において、抽出溶媒に応じて任意の装置を用いて行うことができる。例えば、抽出溶媒を満たした処理槽に粉碎したハス胚芽を投入し、ときどき攪拌しながら可溶性成分を溶出させる。その後、ろ過して抽出残渣を除去し、抽出液を得ることができる。このとき用いる溶媒量は、概ねハス胚芽に対して重量比で、1:5~1:20となるように用いるのがよい。

【0013】こうして得られた抽出物（液）は、そのまま表皮角化細胞増殖促進剤として用いることも出来るが、得られた抽出物の表皮角化細胞増殖作用が低い場合もあり、当該作用の低下を妨げない範囲で、抽出液を濃縮した濃縮液やさらに濃縮したエキス状物あるいは抽出溶媒等を留去した乾燥物として提供することもできる。

【0014】また、ハス胚芽の抽出物は特有のにおいと

味を有するので、その作用を低下させない程度に脱臭や脱色等を目的として精製を行うのが好ましい。もちろん、その使用目的等に応じて、例えば本発明に係る美容用食品や皮膚化粧料に含有させる場合には、大量に使用するものではないため、そのまま使用しても実用上差し支えない。

【0015】さらに本発明の表皮角化細胞増殖促進剤には、必要に応じて上記抽出物に、保存やその取り扱いを容易にすべく、ショ糖や乳糖などの各種糖類、たんぱく質やデンプンなどの賦形剤、その他の任意の助剤を用いることにしてもよい。また、適宜、製剤化して提供することも可能であって、例えば、粉末状、顆粒状、錠剤状など任意の剤形として提供することも可能なものである。

【0016】当該表皮角化細胞増殖促進剤は、任意の食品に添加することにより、あるいはこれらを主成分とした栄養補助食品などの美容用食品として、経口的に活用することができる。添加可能な食品には、例えば、各種の清涼飲料水や果汁飲料、和洋菓子、乳製品その他の畜産加工品、果実加工品、野菜加工品、穀物の加工品、水産加工品、調味料、ビタミンなどを主成分としたいわゆる各種の健康食品など数多くの飲食品が挙げられる。また、栄養補助食品として、例えば、液剤の形態のものや錠剤などの形態のものとして提供することもできる。この場合の添加率は、添加対象である美容用食品の一般的な摂取量を考慮して、液状、固形状など抽出物の形態によっても異なるが、概ね通常成人1日当たりのハス胚芽抽出物摂取量として約1~1000mg、原料であるハス胚芽乾燥物に換算して、概ね3~6000mgになるように添加するのが適当である。

【0017】また、ハス胚芽抽出物の作用を最も効果的に発揮させるためには、各種の皮膚化粧料に配合することである。配合対象として適当な皮膚化粧料は、例えば、軟膏、クリーム、乳液、ローション、パック、入浴剤等であり、この場合の配合量として、ハス胚芽抽出物として概ね0.01~10重量%、原料であるハス胚芽乾燥物換算として、概ね0.04~40%になるように添加するのが適当である。また、頭皮の健全性を保つために、本発明の表皮角化細胞増殖促進剤であるハス胚芽抽出物をトニック、リンス、育毛・養毛剤等に配合することも好適である。もちろん、これらの配合量はあくまでも目安であって、当該範囲以下であっても、それを越えて配合することもできる。

【0018】なお、本発明に係る美容用食品や皮膚化粧料(製剤例1)

〔錠剤状美容用食品〕

ハス胚芽

エタノール・水混液(1:1)抽出物 100(重量部)

コラーゲン 30

ムコ多糖・タンパク(コンドロイチン) 10

料には、皮膚角化細胞増殖促進作用を妨げない限り、美容用食品や皮膚化粧料の製造に通常用いられる各種原材料を用いることができるのは言うまでもない。

【0019】また、ヒトの皮膚のみならず動物の皮膚においても同様に適用することができるものであり、さらに言えば本発明の皮膚化粧料は、単に健康な皮膚に塗布して皮膚の老化防止などに寄与するもののみならず、切り傷の治療、火傷等のひび割れ、あかぎれ、ただれなどの創傷治癒促進を目的とした治療用の皮膚適用剤など、広くヒト若しくは動物の皮膚に適用される皮膚適用剤を意味するものである。

【0020】

【実施例】次に、本発明の実施例である皮膚角化細胞増殖促進剤及び本発明の製剤例である美容用食品及び皮膚化粧料を示し、さらに本発明について詳細に説明する。

【0021】(実施例1)ハス胚芽の粗砕物300gを表1に示す抽出溶媒2000mlにそれぞれ投入し、70℃に保温し、攪拌しながら2時間抽出した後、ろ紙を用いてろ過し、抽出液を得た。この抽出液を40℃で減圧下に濃縮し、減圧乾燥機で乾燥して、粉末状のハス胚芽抽出物である皮膚角化細胞増殖促進剤を得た。その収量を表1に示す。

【0022】

〔表1〕

抽出溶媒	抽出物収率(重量%)
水	32
エタノール・水混液 (容量比1:1)	25
エタノール	16

【0023】(実施例2)ハス胚芽の粗砕物300gを1,3-ブチレングリコール・水混液(容量比1:1)2000mlに投入して70℃に保温し、攪拌しながら2時間抽出した後、ろ紙を用いてろ過し、抽出液を得た。この抽出液を5℃で10日間放置し、生じた沈殿をケイソウ土を用いて吸引ろ過して、液状のハス胚芽抽出物である皮膚角化細胞増殖促進剤1460mlを得た。なお、このろ液2mlをとり重量既知のシャーレに入れ、蒸気浴上で溶媒を蒸発させたのち105℃でさらに乾燥させ、固形分濃度を測定・算出した結果、2.2w/v%であった。

【0024】次に実施例1で得た各種皮膚角化細胞増殖促進剤を用いて、本発明に係る美容用食品及び皮膚化粧料を各種作製した。

ヒアルロン酸	1
月桃葉茎抽出物	33
黒米抽出物（ポリフェノールを含む）	33
甘草抽出物（グリチルリチンを含む）	10
ミルク蛋白加水分解物 （アミノ酸、低分子ペプチドを含む）	10
ビタミンB群混合粉末（全ビタミンB群を含む）	4
ビタミンC	10
粉糖（ショ糖）	47
グリセリン脂肪酸エステル	12

上記成分分量を取り、常法に従って本発明に係る美容用 【0025】
食品である錠剤状の健康・栄養補助食品を製造した。

（製剤例2）

〔顆粒状美容用食品〕

ハス胚芽水抽出物	200（重量部）
真珠蛋白加水分解物（各種アミノ酸、ペプチドを含む）	15
シルク蛋白加水分解物	15
大豆イソフラボン	10
紫米抽出物（ポリフェノールを含む）	100
赤ワインエキスパウダー（プロシアニジンを含む）	30
酵母エキス （グルタチオン、核酸、アミノ酸、ビタミンを含む）	10
ザクロ種子抽出物	10
小麦胚芽抽出物 （ビタミン、クロム、セレン、モリブデンを含む）	10
DNA	30
ビートオリゴ糖	1060
ステビア抽出物	10

上記成分分量を取り、常法に従って本発明に係る美容用 【0026】
食品である顆粒状の健康・栄養補助食品を製造した。

（製剤例3）

〔カプセル状美容用食品〕

ハス胚芽 エタノール・水混液（1：1）抽出物	50（重量部）
セラミド	30
リン脂質（レシチン）	10
ビタミンE（トコフェロール）	17
マルチカロテン （ α 及び β カロテン、ルテイン、リコペン）	10
赤米抽出物（シクロアルテノールエステルを含む）	33
オクタコサノール	1
植物ステロール	5
シソの実油（ α -リノレン酸を含む）	20
精製魚油（DHA、EPAを含む）	20
ごま油（リグナン化合物を含む）	20
オリーブ油	10
大豆、なたね混合油	62
グリセリン脂肪酸エステル	12

上記成分分量を取り、常法に従ってゼラチンカプセル化 栄養補助食品を製造した。
し、本発明に係る美容用食品であるカプセル状の健康・ 【0027】

(製剤例 4)

〔清涼飲料水状美容用食品 100重量部中〕

ハス胚芽水抽出物	1 (重量部)
ローヤルゼリー	3
水溶性コラーゲン	8
ハトムギエキス	1
高麗ニンジンエキス (サポニンを含む)	1
ブラセンタエキス	1
プエラリアエキス (フラボノイドを含む)	1
パープルヤムエキス	1
オリゴ糖	5
ショ糖	10
ブルーベリー果汁	2
ザクロ果汁	5
グレープフルーツ果汁	10
ビタミンC	1
グレープフルーツフレーバー	0.7
水	残量

上記成分分量を取り、攪拌溶解して、本発明に係る美容

した。

用食品である清涼飲料水状の健康・栄養補助食品を製造

【0028】

(製剤例 5)

〔キャンディ状美容用食品〕

ハス胚芽	
エタノール・水混液 (1:1) 抽出物	2 (重量部)
水あめ	30
甘草エキス	3
甜茶エキス	1
ブルーベリーエキス (アントシアンを含む)	1
緑茶エキス (植物ポリフェノールを含む)	3
ストロベリー1/5濃縮果汁	1
赤キャベツ色素	0.05
レモン果汁	0.5
水	5

上記成分分量を取り、常法に従って本発明に係る美容用

た。

食品であるキャンディ状の健康・栄養補助食品を製造し

【0029】

(製剤例 6)

〔乳液 100ml 中〕

ハス胚芽エタノール・水混液 (1:1) 抽出物	1.0g
グリチルレチン酸ステアリル	0.2g
セチルアルコール	0.5g
アスコルビン酸リン酸エステルマグネシウム	3.0g
ミツロウ	2.0g
オレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン (10E.O.)	1.0g
モノステアリン酸グリセリル	1.0g
ヒアルロン酸	0.1g
プロピレングリコール	5.0g
オウゴン抽出液	1.0g
エンドウ種子抽出物	1.0g
エタノール	3.0g
パラオキシ安息香酸メチル	0.3g

香料	0.03 g
精製水	残 量

上記成分分量を取り、常法に従って本発明に係る皮膚化粧料である乳液を作製した。 【0030】

(製剤例7)

〔乳液 100ml 中〕

ハス胚芽エタノール抽出物	0.1 g
ハス胚芽	
1, 3-ブチレングリコール・水混液 (1:1) 抽出物	1.0 g
ホホバオイル	4.0 g
オリーブオイル	2.0 g
スクワラン	2.0 g
セタノール	2.0 g
酢酸トコフェロール	0.2 g
モノステアリン酸グリセリル	2.0 g
ポリオキシエチレンセチルエーテル (20E.O.)	2.5 g
オレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン (20E.O.)	2.0 g
1, 3-ブチレングリコール	3.0 g
パラオキシ安息香酸メチル	0.15 g
シラカバ樹皮抽出物	0.5 g
油溶性甘草エキス	0.05 g
ケイ皮抽出物	0.5 g
香料	0.05 g
精製水	残 量

上記成分分量を取り、常法に従って本発明に係る皮膚化粧料である乳液を作製した。 【0031】

(製剤例8)

〔化粧水 100ml 中〕

ハス胚芽水抽出物	0.2 g
ハス胚芽	
1, 3-ブチレングリコール・水混液 (1:1) 抽出物	2.0 g
グリセリン	3.0 g
1, 3-ブチレングリコール	3.0 g
オレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン (20E.O.)	0.5 g
パラオキシ安息香酸メチル	0.15 g
クエン酸	0.1 g
クエン酸ナトリウム	0.1 g
グリチルリチン酸ジカリウム	0.3 g
リンデン抽出物	0.5 g
ビワ抽出物	0.5 g
酵母エキス	0.3 g
ヒアルロン酸水溶液 (固形分1%)	3.0 g
香料	0.05 g
精製水	残 量

上記成分分量を取り、常法に従って本発明に係る皮膚化粧料である化粧水を作製した。 【0032】

(製剤例9)

〔クリーム 100g 中〕

ハス胚芽エタノール抽出物	0.1 g
ハス胚芽	

1, 3-ブチレングリコール・水混液 (1:1) 抽出物	1. 0 g
ニンジン抽出液	0. 2 g
ジュ抽出物	0. 5 g
トルメンチラ抽出物	0. 5 g
加水分解コンキオリン	0. 1 g
流動パラフィン	5. 0 g
小麦セラミド	0. 1 g
サラシミツロウ	4. 0 g
セタノール	3. 0 g
スクワラン	10. 0 g
ラノリン	2. 0 g
ステアリン酸	1. 0 g
オレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン (2 OE.O.)	1. 5 g
モノステアリン酸グリセリル	3. 0 g
1, 3-ブチレングリコール	6. 0 g
パラオキシ安息香酸メチル	1. 5 g
香料	0. 1 g
精製水	残 量

上記成分分量を取り、常法に従って本発明に係る皮膚化粧料であるW/O型のクリームを作製した。

【0033】

(製剤例10)

[パック 100 g 中]

ハス胚芽

1, 3-ブチレングリコール・水混液 (1:1) 抽出物	5. 0 g
ポリビニルアルコール	15. 0 g
プラセンタエキス	1. 0 g
アスコルビン酸	0. 02 g
プエラリアエキス	0. 2 g
オトギリソウ抽出物	1. 0 g
ポリエチレングリコール	3. 0 g
プロピレングリコール	7. 0 g
エタノール	10. 0 g
パラオキシ安息香酸メチル	0. 05 g
香料	0. 05 g
精製水	残 量

上記成分分量を取り、常法に従って本発明に係る皮膚化粧料であるパックを作製した。

【0034】 (効果試験)

〔ヒト表皮角化細胞増殖促進作用〕 上記実施例1で得た各種ハス胚芽抽出物について、以下の試験方法に基づいて表皮角化細胞増殖促進作用を測定し、その結果を表2に示す。なお、各試料溶液の溶媒である50v/v%DM SO・水混液を用いて試験したコントロール値を100として示す。

試験方法：正常ヒト新生児皮膚表皮角化細胞 (NHEK) を25cm²のフラスコ内で正常ヒト表皮角化細胞用培地にて37℃、5%CO₂環境下で培養し、常法に

より角化細胞を集めた。得られた角化細胞を同培地にて2.5×10⁴個/mlになるように調整し、200μlずつ48穴のプレートに播種し、5%CO₂環境下、37℃で一夜培養した。培養後、上記ハス胚芽抽出物を50v/v%DMSO・水混液に溶解した表2に示す濃度の試料溶液2μlずつを添加し、37℃、5%CO₂環境下で3日間培養した。培養後、多田らによるMTT法(J. Immunol. Methods. 93, 157, 1986)に従い、増殖作用を測定した。

【0035】

【表2】

〔ヒト表皮角化細胞増殖促進作用〕

試 料	試 料 濃 度		
	25 ppm	6.3 ppm	1.6 ppm
水抽出物	119.5±4.2	113.1±6.1	106.3±2.5
エタノール・水混液抽出物 (容量比 1 : 1)	120.8±2.2	132.2±4.7	129.5±5.2
エタノール抽出物	124.5±3.5	128.6±5.3	123.7±6.2

【0036】表2から分かるように、本発明に係る表皮角化細胞増殖促進剤には、良好なヒト表皮角化細胞増殖促進作用があることが確認された。

【0037】

【発明の効果】本発明によれば、安全性が高く、新規な

表皮角化細胞増殖促進剤を提供することができる。これを美容用食品や皮膚化粧料に応用することにより、皮膚の新陳代謝を促進し、皮膚老化防止、細胞賦活及び創傷治癒促進に大きく貢献することができる。

フロントページの続き

(51) Int. Cl. 7

識別記号

F I

テマコード (参考)

A 6 1 K 7/00

A 6 1 K 7/00

N

M

U

A 6 1 P 17/02

A 6 1 P 17/02

17/16

17/16

A 2 3 L 2/00

F

Fターム (参考)

4B014 GB06 GG17 GK12
 4B017 LC03 LG15 LL09 LP01
 4B018 LB01 LB08 LE01 LE02 LE05
 MD61 ME14 MF01 MF08
 4C083 AA032 AA072 AA082 AA111
 AA112 AA122 AC022 AC072
 AC102 AC122 AC182 AC242
 AC302 AC422 AC442 AC482
 AC642 AD042 AD112 AD332
 AD412 AD512 AD532 AD642
 AD662 CC02 CC04 CC05
 CC07 DD23 DD31 DD41 EE10
 EE12 EE13
 4C088 AB39 AC04 BA08 NA14 ZA89

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.